

REINFORCED BONE GRAFT SUSTITUTES

Publication number: JP2002503135 (T)

Publication date: 2002-01-29

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: A61F2/44; A61L27/04; A61L27/36; A61F2/00; A61F2/30; A61F2/44; A61L27/00; A61F2/00; A61F2/30; (IPC1-7); A61F2/44

- European: A61F2/44; A61F2/44F4; A61L27/04; A61L27/36

Application number: JP19990502902T 19980611

Priority number(s): US19970872689 19970611; WO1998US11606 19980611

Also published as:

WO9856319 (A1)

ES2241154 (T3)

EP0988003 (A1)

EP0988003 (B1)

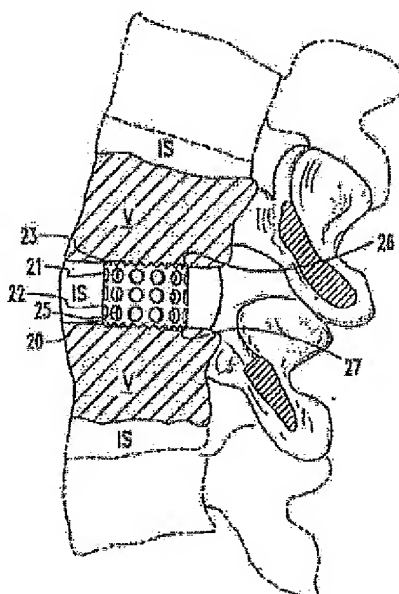
DE69830052 (T2)

more >>

Abstract not available for JP 2002503135 (T)

Abstract of corresponding document: WO 9856319 (A1)

One embodiment of a spinal spacer (10) includes a body (11) sized and configured for engagement between adjacent vertebrae (V). The body (11) includes two opposite faces (12, 14) and an outer surface (13) between the two faces (12, 14). In one embodiment, the body (11) includes deactivated bone material in synergistic combination with a bone growth factor. A sleeve (15) is disposed around the outer surface (13) of the body (11). The sleeve (15) is composed of a second material which is relatively stronger under compressive loads than the biocompatible material of the body (11). Also provided is a plurality of apertures (16) through the sleeve (15) in communication with the outer surface (13) of the body (11) for bone ingrowth. Means for attaching the sleeve to the endplates of adjoining vertebral bodies are also provided.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2002-503135
(P2002-503135A)

(43) 公表日 平成14年1月29日 (2002.1.29)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 F 2/44

識別記号

F I

A 6 1 F 2/44

テマコード* (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 36 頁)

(21) 出願番号 特願平11-502902
(86) (22) 出願日 平成10年6月11日 (1998.6.11)
(85) 翻訳文提出日 平成11年12月13日 (1999.12.13)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 8 / 1 1 6 0 6
(87) 国際公開番号 W O 9 8 / 5 6 3 1 9
(87) 国際公開日 平成10年12月17日 (1998.12.17)
(31) 優先権主張番号 0 8 / 8 7 2 , 6 8 9
(32) 優先日 平成9年6月11日 (1997.6.11)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 エスディージーアイ・ホールディングス・
インコーポレーテッド
アメリカ合衆国デラウェア州19801, ウィ
ルミントン, デラウェア・アベニュー
300, スウィート 508
(72) 発明者 マーケイ, ウィリアム・エフ
アメリカ合衆国テネシー州38133, メンフ
イス, マクエリー・コープ 3870
(74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 補強された骨移植片代替物

(57) 【要約】

脊椎スパーサ (10) の一実施の形態は、隣接する椎骨 (V) 間に使用するための大きさや形状をした体部 (11) を含む。体部 (11) は、対向する2つの面 (12, 14) と、2面 (12, 14) の間に外側面 (13) を含む。一実施の形態において、体部 (11) は骨成長因子と相乗的に組み合わせた不活化骨材料を含む。スリーブ (15) が、体部 (11) の外側面 (13) 周囲に配置される。スリーブ (15) は、体部 (11) の生体適合材料よりも圧縮荷重下で比較的に強い第二の材料で構成される。スリーブには、骨の内部成長のために、体部 (11) の外側面 (13) に通じる、スリーブ (15) を貫通する複数の孔 (16) も備えられている。スリーブを隣接する椎体の終板に取り付けるための手段も備えられている。

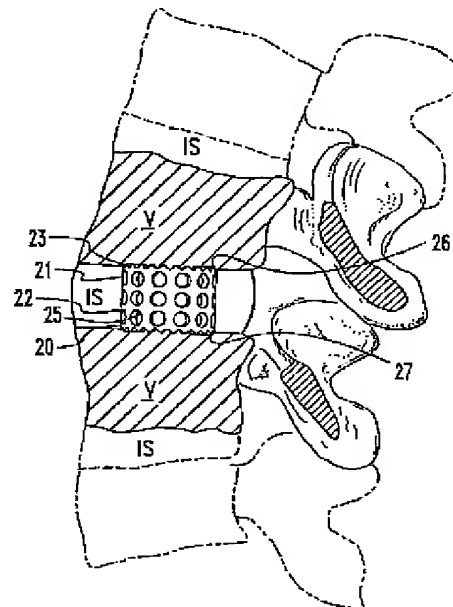


Fig. 3

【特許請求の範囲】

1. 外側面とヒトの椎間板空間の高さに近い高さとを有し、不活化された骨移植片で構成された体部と；

骨の成長を刺激するために治療上有効な量の、前記体部内に分散させた骨成長因子と；

前記体部の前記外側面に使用し、前記体部よりも圧縮下で比較的強い材料を含むスリーブと；

を含む、椎体間融合スペーサ。

2. 前記スリーブが、骨の内部成長のために、前記体部の前記外側面と孔を通じて連絡している複数の孔を規定する、請求項1に記載のスペーサ。

3. 前記孔が一般的に円形である、請求項2に記載のスペーサ。

4. 前記孔が一般的に楕円形である、請求項2に記載のスペーサ。

5. 前記孔が一般的に菱形である、請求項2に記載のスペーサ。

6. 前記孔が一般的に矩形である、請求項2に記載のスペーサ。

7. 前記スリーブが、前記体部の前記外側面と接触するための内側面を含み、前記スリーブの前記内側面がチェンバを規定し；

前記スリーブが加熱状態にあるとき、前記体部をスライドさせて前記スリーブ内に収容するために、前記チェンバが前記体部の外側寸法よりもわずかに大きい第一の内側寸法を有するように、前記スリーブが温度応答材料で形成され；及び

前記スリーブが冷却状態にあるとき、前記チェンバが前記体部よりもわずかに小さい第二の内側寸法を有することにより、前記体部が前記スリーブ内に固定される；

請求項1に記載のスペーサ。

8. スペーサを椎骨間に移植するとき、前記対向面が対応する椎骨の終板と接触するように、前記スリーブが、前記外側面の高さ未満の高さを有する、請求項1に記載のスペーサ。

9. 前記スリーブを隣接する椎体の終板に取り付けるための取付け手段をさらに含む、請求項1に記載のスペーサ。

10. 前記スリーブが下端及び上端を含み；及び

前記取付け手段が、前記スリーブの前記上端及び前記下端に配置された歯を含む；

請求項9に記載のスペーサ。

11. 前記スリーブが下端及び上端を含み；及び

前記取付け手段が、前記スリーブの前記上端及び前記下端に定められた粗面を含む；

請求項9に記載のスペーサ。

12. 前記体部が円柱形で、前記スリーブが中空の円柱形である、請求項1に記載のスペーサ。

13. 前記体部の前記対向面が、それぞれ椎骨終板の形状に対応する大きさと形状を有する、請求項1に記載のスペーサ。

14. 前記スリーブが、椎骨終板の形状に近い外側形状を有する、請求項1に記載のスペーサ。

15. 前記スリーブが金属材料で構成される、請求項1に記載のスペーサ。

16. 前記金属材料が、タンタル、ニオブ、ハフニウム、タングステン、及びそれらの合金からなる群から選ばれる金属を含む、請求項14に記載のスペーサ。

17. 前記金属材料がタンタル発泡体である、請求項15に記載のスペーサ。

18. 前記スリーブが、チタン、チタン－バナジウム－アルミニウム合金、コバルト－クロム合金、コバルト－クロム－モリブデン合金、コバルト－ニッケル－クロム－モリブデン合金、及び生体適合性ステンレススチールからなる群から選ばれる金属を含む金属材料で構成される、請求項14に記載のスペーサ。

19. 前記生体適合性ステンレススチールが316 LVMステンレススチールである、請求項17に記載のスペーサ。

20. 前記金属スリーブがチタンを含む、請求項17に記載のスペーサ。

21. 前記スペーサが、7.1MPa以上のASTM C-773圧縮強度を有する、請求項1に記載のスペーサ。

22. 前記スペーサが、20MPa以上の圧縮強度を有する、請求項20に記

載のスペーサ。

23. 前記スペーサが、40MPa以上の圧縮強度を有する、請求項21に記載のスペーサ。

24. 前記体部が、椎骨終板の形状に合致するように腎臓形断面を有する、請求項1に記載のスペーサ。

25. 前記体部が、天然の椎間板の髄核の大きさと形状を模して設計された、請求項1に記載のスペーサ。

26. 前記骨移植片がウシ骨である、請求項1に記載のスペーサ。

27. 前記不活化骨移植片が、随伴する非コラーゲン骨タンパク質を除去処理された天然骨材料で構成され、前記骨材料が天然コラーゲン材料及び天然に随伴する骨無機質を含み、実質的に非コラーゲンタンパク質を含まない、請求項1に記載のスペーサ。

28. 外側面とヒトの椎間板空間の高さに近い高さとを有し、その中を通して組織の内部成長をさせるために多孔性、生体適合性、生分解性材料を含む体部と；

前記体部の前記外側面に使用するスリーブであって、前記スリーブは前記生体適合材料よりも圧縮荷重下で比較的強い材料を含み、また、前記体部の前記外側面と接触するための内側面を含み、前記スリーブの前記内側面がチェンバを規定し、前記スリーブが加熱状態にあるとき、前記体部をスライドさせて前記スリーブ内に収容するために、前記チェンバが前記体部の外側寸法よりもわずかに大きい第一の内側寸法を有するように前記スリーブが温度応答材料で形成され、前記スリーブが冷却状態にあるとき、前記チェンバが前記体部よりもわずかに小さい第二の内側寸法を有することにより、前記体部が前記スリーブ内に固定される前記スリーブと；

を含む、椎体間融合デバイス。

29. 外側面とヒトの椎間板空間の高さに近い高さとを有し、天然骨材料で構成された体部と；

前記体部の前記外側面に使用し、前記体部よりも圧縮下で比較的強い材料を含

むスリーブと；

を含む、椎体間融合スペーサ。

30. 骨の成長を刺激するために治療上有効な量の、前記体部内に分散させた骨成長因子をさらに含む、請求項29に記載のスペーサ。

31. 前記スリーブが、骨の内部成長のために、前記体部の前記外側面と孔を通じて連絡する複数の孔を規定する、請求項29に記載のスペーサ。

【発明の詳細な説明】**補強された骨移植片代替物**

本発明は、出願番号第08/485,842号、出願日1995年6月7日、発明の名称「補強された多孔性脊椎インプラント(REINFORCED POROUS SPINAL IMPLANTS)」の一部継続出願である。

発明の属する技術分野

本発明は、広くは脊椎の安定化に関し、更に詳しくは、補強された骨移植片代替物に関する。

発明の背景

隣接する椎骨の終板間に位置する椎間板は、脊椎を安定化させ、椎骨間の力を分配し、椎体の緩衝器として働く。通常の椎間板は、半ゼラチン様成分である髄核を含み、この周辺部を線維輪とよばれる外側の線維状の輪が取り囲んで髄核を閉じ込めている。健常の未損傷脊椎においては、この線維輪が、髄核が椎間板空間の外側に突出するのを防止している。

脊椎の椎間板は、外傷、疾患、又は加齢によって偏位したり損傷を受ける可能性がある。線維輪の分裂により、髄核が脊柱管に突出し、一般に椎間板ヘルニア又は破裂椎間板といわれる状態となる。脱出した髄核は脊髄神経を圧迫する可能性があり、これが原因となって神経損傷、疼痛、しびれ感、筋肉衰弱、及び麻痺が発生しうる。椎間板は、通常の加齢プロセスや疾患によっても劣化する可能性がある。椎間板の脱水と硬化に従い、椎間板空間の高さが減少し、脊椎の不安定化、可動性の低下、及び疼痛をもたらすことになる。

このような状態からくる症状を緩和するには、時として、椎間板切除、すなわち椎間板の一部又は全部を外科的に切除し、隣接する椎骨を融合させるしか方法がないことがある。損傷を受けた、又は病的な椎間板の切除は、椎間板空間を潰すことになる。椎間板空間の崩壊は、激しい疼痛のほか、脊椎の不安定化、異常

な関節力学、関節炎や神経損傷の早期発生の原因となり得る。椎間板空間の崩壊を防止するために、補綴インプラントがしばしば用いられる。インプラントは確かに一時的な支持を提供し、骨の内部成長を促す。椎間板切除と融合による処置

の成功のためには、骨が連続的に成長発達して固体塊を創出することが必要である。なぜならば、インプラントは、患者の生涯にわたって脊椎にかかる圧縮荷重に耐えることができないからである。

椎間板切除後の椎間板空間を修復するための多数の試みは、金属製のデバイスに頼ってきた。Brantiganによる米国特許第4,878,915号は、固体の金属プラグについて述べている。Rayによる米国特許第5,044,104号、5,026,373号、及び4,961,740号；Michelsonによる米国特許第5,015,247号；及びHarmsらによる米国特許第4,820,305号は、中空金属ケージ構造物について述べている。これらの金属インプラントの使用に伴う欠点はいくつかある。固体金属インプラントは、骨の内部成長をさせないため、最終的にインプラントの不全をもたらす可能性がある。それらの固体インプラントの表面が多孔性であっても、脊椎の荷重に十分耐えられる強度の固体骨塊を提供するほど十分な内部成長を促さないため、この問題は解決されない。これに対し、Harms、Ray、及びMichelsonによる中空ケージ構造物は、骨の内部成長をさせる。これらのデバイスには骨成長を促進するための骨移植片材料を充填することもできる。残念なことに、これらのデバイスの多くは機械製作が困難なため、高価である。さらに、金属インプラントは骨移植片を応力遮蔽し、融合が生じるのに要する時間を長引かせる。

Michelsonのインプラントは、その上、特別な道具と、融合を確実にするために隣接する椎体に追加の準備を必要とする。骨原性(osteogenic)材料の圧縮コアをデバイスに強制注入するために特別の加圧が必要である。患者の腸骨稜から取り出した骨原性材料を、インプラントの開口部から移植片材料が突出するように詰め込んで、移植片材料が隣接する椎体骨に直接接触するようにしなければならない。また、Michelsonのインプラントは、隣接する各椎体の領域をくり抜いて、インプラントと椎骨の皮質骨間に十分な接触表面積を提供する必要もある。

これら従前の金属ケージ融合デバイスに骨移植片材料を使用することにはいくつかの欠点がある。自己移植片、すなわち患者から外科的に取り出した骨材料は

、十分な量の移植片材料を得られない可能性もあり、望ましくない。自己移植片を取り出すための追加の手術は、感染のリスクを増大させ、ドナー部位における構造上の完全性を低下させる可能性もある。同種のドナーから得られる同種移植片材料の供給は無制限である。しかしながら、疾患伝播と免疫反応のリスクのため、同種移植片にも欠点がある。さらに、同種骨は、自原骨の持つ骨原性能力を有さず、従ってほんの一時的な支持を提供するに過ぎない。

より安全な骨移植片材料を求める必要性から、バイオセラミックスのような骨移植片代替物に最近かなりの注目が集まっている。リン酸カルシウムセラミックスは生体適合性があり、同種移植片材料で心配される感染性又は免疫学的問題がない。セラミックスは任意の量が用意できるため、これが自己移植の骨移植片材料に優る大きな利点となりうる。さらに、バイオセラミックスは骨伝導性(osteoconductive)で、骨部位の骨形成を刺激する。また、骨原性とも考えられ、非骨部位の骨形成を開始することもできる。バイオセラミックスは、新しい骨成長をさらに促進する多孔性のマトリックスを提供する。残念なことに、セラミックス製のインプラントは、高い脊椎荷重を支持するための強度に欠けるので、融合前に別の固定が必要となる。

リン酸カルシウムセラミックスのうち、骨移植には、ヒドロキシアパタイトとリン酸三カルシウムが最も一般的に使用されている。ヒドロキシアパタイトは、化学的に骨無機質と類似し、骨と生体適合性がある。しかしながら、徐々に分解する。 β -リン酸三カルシウムは、*in vivo*で急速に分解し、弱すぎて何らの支持も提供できない。これらのセラミックスは、椎間板切除後、融合を待つ間、一時的な支持を提供するには不満足であることがわかっている。

骨の内部成長を刺激し、金属インプラントの欠点を回避し、且つ、隣接する椎骨の融合まで脊椎を支持する十分な強度を提供する融合スペーサ(fusion spacer)が求められている。

また、骨原性能力を提供し、自己移植片の感染性又は免疫原性合併症のリスクが少なく、自己移植片の欠点のない骨移植片代替物も求められている。

本発明に従って、椎骨間に使用するための脊椎スペーサを提供する。該スペーサは、椎骨間の空間を満たすような大きさと形状をし、対向する2つの面と2面間にある外側面とを有する体部を含む。体部は、その中を通して組織を内部成長させるために多孔性の生体適合材料を含む。いくつかの実施の形態において、該材料は、バイオセラミックス又は骨材料である。体部の外側面周囲にはスリーブを配置する。このスリーブは、体部の生体適合材料よりも比較的硬質の第二の材料で構成される。本発明は、ヒトの椎間板空間の高さに近い高さを有する椎体間の融合スペーサも考えている。別の特定の実施の形態において、隣接する健全な椎体間に位置する不良の脊椎要素の除去後に残された空間を修復するための椎体置換スペーサを提供する。

本発明の一特定の実施の形態において、骨の内部成長のために、体部の外側面と連絡した、スリーブを貫通する複数の孔を提供する。別の実施の形態において、該スリーブは温度応答材料で形成される。それにより、体部をスライドさせてスリーブ内に収容するためにスリーブが加熱状態にあるとき、チェンバは、体部の外側寸法よりもわずかに大きい第一の内側寸法を有することができる。該チェンバは、スリーブが冷却状態にあるとき、体部よりもわずかに小さい第二の内側寸法を有することにより、体部がスリーブ内に固定される。

本発明の別の特定の実施の形態において、該スリーブを隣接する椎体の終板に取り付けるための取付け手段を提供する。

本発明の一つの目的は、椎骨間に使用し、骨の内部成長を助長し、応力遮蔽を回避するスペーサを提供することである。本発明の別の目的は、椎間板空間を修復し、骨の内部成長を促進する間脊椎を支持するスペーサを提供することである。さらに、本発明の目的は、隣接する健全な椎体間の融合を促進する間、不良の脊椎要素の除去後に残された空間の修復に使用するための椎体置換スペーサを提供することである。

一実施態様において、本発明は、骨成長因子を相乗的に組み合わせ、スリーブで補強した不活化骨移植片を提供する。本実施の形態は、耐荷重性のスペーサ中

で、天然の骨無機質構造を骨成長タンパク質の骨誘導力と組み合わせるため、利

点がある。

本発明のスペーサの一つの利点は、セラミックス及び骨生成物のような多孔性の生体適合材料の利点と金属の利点とを、各材料に付随する欠点なしに組み合わせていることである。もう一つの利点は、本発明が、融合発生までの骨の内部成長のための安定な足場を提供していることである。本発明のその他の目的並びに更なる利点は、以下の説明と添付の図面から、当業者に明らかとなるであろう。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の一実施の形態による脊椎インプラントの側面図である。

図2は、図1の分解組立図である。

図3は、移植された円柱形椎体間融合デバイスを有する脊椎の部分側面断面図である。

図4は、移植された円柱形椎体置換デバイスを有する脊椎の部分側面図である。

図5～13は、図1のインプラントの代替の実施の形態である。

好適な実施の形態の記述

本発明の原理の理解を進める目的で、以下において、図面に示された実施の形態に言及し、その説明に特定の言語を用いる。しかしながら、それによって本発明の範囲を制限する意図はないことは承知の通りで、図示されたデバイスの代替物及び更なる変形、並びに本明細書中に示された本発明の原理の更なる応用は、本発明の関連技術分野の当業者に通常思い浮かぶものであるとみなす。

本発明は、外側スリーブで補強された、多孔性の生体適合材料で構成された体部を含む脊椎インプラントを提供する。外側スリーブは、脊椎の圧縮荷重下で、生体適合材料よりも比較的強い第二の材料から作られる。本発明のインプラント

は、椎間板空間を修復し、骨の内部成長のために大きな表面積を提供し、自己移植片の必要性を排除する。本発明によるインプラントは、直ちに耐荷重能力を提供し、骨移植片材料を応力遮蔽することなく脊椎を支持する。いくつかの実施態様において、体部は、バイオセラミックス、自己移植片、同種移植片、及び異種移植片を含む骨伝導性材料で構成されるが、これらに限らない。好適な実施の形

態において、該材料は、骨形態発生タンパク質(bone morphogenetic protein, BMP)のような骨成長因子と相乗的に組み合わせた不活化骨材料である。

図1及び図2に、本発明の好適な実施の形態に従って椎骨間に使用するための脊椎インプラント10を示す。インプラント10は、その中を通して組織の内部成長をさせるための、多孔性の生体適合材料で構成される体部11を含む。体部11は、対向する2つの面12、14と、2つの面12、14の間に配置された外側面13とを含む。体部11は、図3及び4に示されているように、2つの椎骨Vの間に使用するのに適した大きさと形状をしている。

図3に、2つの椎骨Vの間の椎間空間IS内に使用した本発明の椎体間融合デバイス20を示す。好ましくは、体部25は、ヒトの椎間板空間ISの高さに近い高さを有し、体部の対向する面26、27は、それぞれ各椎骨Vの終板に対応する大きさと形状を有している。図5に示すように、デバイス40は、椎間板から除去した髄核の大きさと形状、あるいは完全な椎間板又は椎骨終板を近似した腎臓形の断面を有する体部41と、それに対応した形状のスリーブ45を含むことができる。図3に示す実施の形態において、体部は、好ましくは、隣接する椎体Vの終板と輪によって規定された空間IS内にぴったり合う大きさと形状をしている。体部の代替の形状を図6及び7に示す。いくつかの応用においては、脊椎の圧縮力下で椎間板空間の高さを維持し、骨の腐食の影響を避けるために、体部25の高さをヒトの椎間板空間ISよりわずかに大きくするのが好ましいこともある。

本発明は、図4に示すように、隣接する健全な椎体Vの間に位置する不良の脊椎要素の除去後に残された空間の修復に使用するための椎体置換デバイス30も考えている。このような場合、体部35は、隣接する椎体Vの間の空間内に設置できるように設計される。本発明は、体部35が、椎骨Vの間に使用するための

脊椎インプラントとして望ましい任意の形状又は大きさであってよいと考える。

体部は、骨の内部成長を促すために多孔性の生体適合材料で構成される。任意の多孔性生体適合材料が考えられる。これらの材料及びその調製法は、当該技術分野で周知である。バイオセラミックスは、生物活性の骨伝導性を示すので好ま

しい。ヒドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウム、 α ピロリン酸カルシウム、 β ピロリン酸カルシウム、及びそれらの混合物のようなリン酸カルシウムセラミックスが好ましい。生体適合材料は、T o t h, 1993年に記載のようなコラーゲン-セラミックス複合体、又はセラミックス-成長因子複合体を含むことができると考えられる。好ましくは、セラミックス-成長因子複合体は、セラミックス-骨形態発生タンパク質 (BMP) 複合体であろう。BMPはセラミックスの孔を通して融合部位に送達されることが可能である。

最適な骨の内部成長と強度のためには二相リン酸カルシウム複合体が好ましい。これは、先行技術で公知の方法によって調製することができる (D i l e c r i n, 1992年; Y u b a o i, 1993年; X i n g d o n g, 1993年)。二相複合体は、約10～約90重量%のヒドロキシアパタイトと、約90～約10重量%の再吸収可能リン酸カルシウムを含むことができる。L y n c hによる米国特許第5, 306, 303号に記載のヒドロキシアパタイト/ β -リン酸三カルシウム (HA/TCP) の二相骨伝導性セラミックスは特に好適である。この二相セラミックスは、圧縮荷重下でヒトの三層皮質構造の腸骨稜よりも生体力学的に優れている。多孔度30%、50%、及び70%を有するこのセラミックスを用いた融合速度は、ヤギモデルにおける腸骨稜の自己移植片よりも優れていることがわかっている (A nら, 1995年)。

HA/TCPの比率は生分解速度に影響を与える。ヒドロキシアパタイトは強いが分解が遅い。 β -リン酸カルシウムは比較的弱いが迅速に分解する。HA/TCPの二相セラミックスは、約10～約90重量%のヒドロキシアパタイトと、約90～約10重量%のリン酸三カルシウムを含むことができる。このセラミックスは、60重量%のヒドロキシアパタイトと40重量%のリン酸三カルシウムを含むことができるが、最も好ましくは、50重量%のヒドロキシアパタイトと50重量%のリン酸三カルシウムを含むものであろう。

生体適合材料の多孔性は内部成長のために必要であるが、一般に理解されているように多孔度が増すと強度が低下する。本発明によるインプラントは、多孔度を最適にして、破損を避けるための強度要件を持たせるようにする。本発明の生

体適合材料は、好ましくは約40%～約60%の多孔度を含むが、50%が最も好適である。骨の内部成長のために、少なくとも200～600 μ mの孔径が必要である。従って、本発明のセラミックスは、約200～約700 μ mの平均孔径を有すると考えている。好ましくは、平均孔径は約400 μ mである。

再度図1及び2を参照する。本発明による脊椎インプラント10は、体部11の外側面13の周囲に配置したスリーブ15を含む。スリーブ15は、圧縮荷重下で多孔性の生体適合材料よりも比較的強い第二の材料で構成されている。好ましくは、第二の材料は金属材料で構成される。該金属材料は、外科的に適切な任意の金属で、例えばチタン、チタン-バナジウム-アルミニウム合金、コバルト-クロム合金、コバルト-クロム-モリブデン合金、コバルト-ニッケル-クロム-モリブデン合金、生体適合性ステンレススチール、タンタル、ニオブ、ハフニウム、タングステン、及びそれらの合金などである。好ましくは、金属は316 LVMステンレススチール、チタン、又はタンタル発泡体である。最も好ましくは、該金属材料は、Kaplanによる米国特許第5,282,861号に記載されているタンタルの連続気泡発泡体である。この材料は、相互連結した孔のネットワークを規定するガラス質炭素の骨格に、化学蒸着によってタンタル又はその他の適切な金属を染み込ませた炭素-金属複合体である。当該材料は、足場及びプロテゼとして用いられる他の金属の強度を備え、尚かつ骨の構造ともよく似ているため、都合がよい。発泡体の相互連結した孔は、骨の内部成長の別の部位としての役割も果たす。本発明によれば、タンタル発泡体の円板は、Kaplanの特許に従って調製できる。次に、このタンタル発泡体の円板の中心部をドリルで穴をあけて金属発泡体のスリーブを得ることができる。図12に描かれたインプラント50は、金属発泡体スリーブ51と適切な体部52から製造できる。

図2を参照する。スリーブ15は、体部11の外側面13と接触する内側面17を含む。スリーブ15の内側面17は、チェンバ18を規定する。好ましくは

スリーブ15は金属のような温度応答材料で形成されており、その結果、チェン

バ18は、スリーブ15が加熱状態にあるとき、体部11の外側寸法よりわずかに大きい第一の内側寸法を有する。この状態で、体部11をスライドさせてスリーブ15に収容できる。チェンバ18は、スリーブ15が冷却状態にあるとき、体部11よりわずかに小さい第二の内側寸法を有する。これにより、体部11はスリーブ内に固定される。言い換えれば、スリーブ15は熱を加えることによって膨張し、冷却することによって体部11の周囲で収縮する。あるいは、体部11がセラミックスの場合、スリーブ15のチェンバ18内で体部を形成させることもできる。

図2及び5～11に示すとおり、スリーブ15の大きさと形状は、体部11の外側面13の形状に対応する。例えば、図6～11に示すように、体部が円柱形であれば、スリーブは中空の円柱形である。本発明の一特定の実施の形態において、スリーブ15は、体部11の外側面13の高さよりもわずかに小さい高さを有し、インプラントを椎骨Vの間に移植した際に、体部11の対向する面12と14を、対応する椎骨Vの終板と接触させるようにする。

図1を参照する。本発明によるインプラントは、好ましくは、複数の孔16を規定するスリーブ15を含む。孔16は、骨の内部成長のために、体部11の外側面13と孔を通じて連絡するように定められている。孔は、任意の適切な形状が考えられる。図6～11に示すように、孔は、一般的に、円形、楕円形、菱形、又は矩形でよい。しかしながら、孔の大きさと数は、スリーブ15の総体強度を維持するためにコントロールされなければならない。

図3及び図4に示すように、本発明のインプラントは、好ましくは、インプラントのスリーブ21及び31を隣接する椎体Vに取り付けるための取付け手段を含む。図3に描かれている一特定の実施の形態において、取付け手段は、スリーブ21の上端26及び下端27に配置された歯23を含む。あるいは、図4に示すように、取付け手段は、スリーブ31の上端36及び下端37上に定められた粗面33及び34を含むこともできる。粗面は、従来の切削技術、例えば刻み付けによって形成できる。

図13に示す一実施の形態において、スリーブ56は、ストップ57及び58

を含む。これらは隣接する椎体に接触し、デバイス55が椎間板空間内で前すべりするのを防止する。

好適な実施の形態において、スペーサ10の体部11は骨から形成する。補強スリーブ15と骨材料で構成される体部11の組合せは、耐荷重性の骨移植片を提供する。任意の適切な骨材料が使用できると考える。骨材料は、自己、同種、又は異種性であり得る。例えば、同時係属出願USN 08/740, 031、出願日1996年10月23日(WO 98/17209に対応、出願日1997年10月21日)の骨移植片を、本発明の補強スリーブと組み合わせて、高い圧縮強度を有する補強骨移植片を提供することができる。該出願の内容は、本発明に援用される。

一好適な実施の形態において、骨材料は不活化される。すなわち、脂肪とタンパク質を除去する処理をする。不活化された骨材料は、例えば、Lussiらの米国特許第5,417,975号、Miyataらの米国特許第4,314,380号、Geistlichらの米国特許第5,573,771号、Spectorの米国特許第4,882,149号、Urist MDらによる「骨バンク用化学滅菌抗原抽出自己消化同種移植片(A Chemosterilized Antigen-Extracted Autodigested Alloimplant for Bone Banks)」(Arch Surg/Vol. 110、1975年4月)、及びSalamaによる「ヒトにおける異種骨移植(Xenogeneic Bone Grafting in Humans)」(Xenogeneic Bone Grafting、174号、1983年4月)に記載されているものであり得る。これらのうちのいくつかの方法において、不活化骨材料は、すべての骨タンパク質を除去処理されて粉末の無機質材料となっている。このような場合、コラーゲン、ゼラチン、又は類似のタンパク質もしくは組成物を加えて本来の硬度を備えさせることが重要である。

最も好ましくは、不活化骨材料は、同時係属中の出願、USN 08/873,276、出願日1997年6月11日に記載の、又はUniversity of Florida Tissue Bank, Inc. (UFTB) (1 Innovation Drive, Alachua, Florida 32615, 904-462-3097又は1-800-OAGRAFT) から入手

できる選択的不活化骨材料である。この材料は、すべての非コラーゲン骨タンパク質の除去処理がなされており、非免疫原性疾患が除去された骨生成物となっている。この生成物は、硬い骨の天然の化学と無機質の微晶構造を有しており、所望の形態に形作ることができる。

選択的不活化生成物が好ましいのは、この材料が、すべての公知の処理済骨生成物の中で最も天然の骨に近い微細構造を有しているからである。また、この骨生成物は、天然骨の放射線不透過性も有しており、S p e c t o r の骨無機質の不透明な白色画像を示さない。選択的不活化生成物は、特に骨原性因子と組み合わせたときに優れた再吸収性も提供する。再吸収は、S p e c t o r の材料の数年、U r i s t の生成物の数週間に対し、好都合にも数カ月以内に起こることがわかっている。当該材料を骨成長因子と組み合わせた場合、再吸収時間は、融合と骨治癒に必要な骨架橋が形成されるのに十分である。選択的不活化材料は、通常の骨に類似した弾性も有している。一方、S p e c t o r および G e i s t l i c h の材料は脆弱であることがわかっている。

本発明の骨材料は、好ましくは、骨成長因子又はタンパク質を含む骨原性組成物又は材料と相乗的に組み合わせる。骨原性材料は、骨原性組成物を含む溶液に移植片を含浸させることにより、骨材料に塗布することができる。この組成物は、手術中に外科医が塗布しても、組成物を予め塗布されたスパーサを供給してもよい。このような場合、骨原性組成物は輸送と貯蔵のために、例えば凍結乾燥によって安定化させることができる。安定化された組成物は、食塩液又は水のような無菌液で、又は移植の前か後に体液を塗布することにより、再水和及び／又は再活性化することができる。本明細書中で使用している骨原性組成物という用語は、天然、合成、及び組換えタンパク質、ホルモンなど、骨の成長又は治癒を促進する実質的にすべての材料を意味する。

本発明で用いる骨原性組成物は、好ましくは、製薬学的に許容しうる担体中に、骨の成長又は治癒を刺激もしくは誘導するために治療上有効量の、実質的に純粋な骨誘導因子、例えば骨形態発生タンパク質を含む。好適な骨誘導因子は、組換えヒト骨形態発生タンパク質（r h B M P s）である。その理由は、無制限の供給源から入手できること、及び感染症を伝播しないことのためである。最も好

ま

しくは、骨形態発生タンパク質は、rhBMP-2、rhBMP-4、又はそれらのヘテロダイマーである。rhBMP-2の濃度は、一般的に約0.4～約1.5mg/ml、好ましくは1.5mg/ml近傍である。しかしながら、BMP-1～BMP-13と表示される骨形態発生タンパク質など、任意の骨形態発生タンパク質が考えられる。BMPsは、Genetics Institute, Inc., Cambridge, Massachusettsより入手でき、また、Wozneyらによる米国特許第5,187,076号；Wozneyらによる同第5,366,875号；Wangらによる同第4,877,864号；Wangらによる同第5,108,922号；Wangらによる同第5,116,738号；Wangらによる同第5,013,649号；Wozneyらによる同第5,106,748号；WozneyらによるPCT特許第WO93/00432号；Celesteらによる同第WO94/26893号；及びCelesteらによる同第WO94/26892号に記載のように当業者が調製することもできる。前述のようにして得たものであろうと骨から単離したものであろうと、すべての骨誘導因子が考えられる。骨から骨形態発生タンパク質を単離する方法は、Uristらの米国特許第4,294,753号、及びUristらによる81 PNAS 371, 1984年に記載されている。

骨原性組成物用の担体材料の選択は、生体適合性、生分解性、及び界面の性質に基づく。骨成長誘導組成物は骨材料の孔に任意の適切な方法で導入できる。例えば、該組成物を移植片の孔に注入してもよい。別の実施の形態において、該組成物を移植片に滴下するか、骨誘導を刺激する有効量の組成物を含む溶液に移植片を浸漬する。いずれの場合も、液体が移植片に完全に染み込むのに十分な時間、孔を組成物に接触させる。骨原性因子、好ましくはBMPは、凍結乾燥の形態で供給され、無菌水、生理食塩水、又はその他の任意の適切な担体などの製薬学的に許容しうる液体又はゲル担体中で還元することができる。担体は、タンパク質をスパーサに送達することができる任意の適切な媒体であり得る。好ましくは、該媒体は、当該技術分野で周知の通り緩衝液で補充される。本発明の一特定の

実施の形態において、r h B M P - 2 は、水、食塩液、液体コラーゲン、又は注射用リン酸二カルシウムのような担体中に懸濁又は混合される。B M P 溶液は、移

植片に滴下するか、適切な量の液体に移植片を浸漬することができる。最も好適な実施の形態において、B M P は移植片の孔に塗布され、次いで凍結乾燥される。次に、移植片-B M P 組成物は貯蔵と輸送のために凍結する。

頸椎に使用するための特定の実施の形態において、体部は高さ8 mm、直径11 mmを有する。スリーブの全長は歯を含めて10 mm、歯と歯の間の高さは8 mmをわずかに超える。当該特定の実施の形態におけるスリーブは、11 mmよりわずかに小さい内径と、約1 mmの壁厚を有する。このスリーブは、直径約2 mmの均一な大きさと等間隔の24個の孔を備えている。

本発明のインプラント及びスペーサは、当該技術分野で周知の外科的手順に従って移植できる。さらに、当該インプラントとスペーサは、器械使用した椎間板空間の完全又は部分椎間板切除後に移植することができる。

本発明によるインプラントとスペーサは、脊椎にかかる通常の荷重に十分耐えるだけの圧縮強度を有する。本発明のこれらのインプラント及びスペーサは、少なくとも3層皮質構造の腸骨稜移植片と同程度の強度を有する。当該インプラントとスペーサは、7 M P a 以上、好ましくは20 M P a 以上、最も好ましくは40 M P a 以上のA S T M C - 7 7 3 圧縮強度を有する。これらの荷重下で、外側スリーブは曲がったり破損することなく大部分の荷重に耐え、外側より脆弱な内部のセラミックス材料を保護するであろう。

本発明によるインプラントは、多孔性の生体適合材料の利点を、金属などのより強い材料と組み合わせている。当該インプラントは、応力遮蔽することなく直ちに耐荷重能力を提供する。より強い材料で構成されたスリーブは、多孔性の生体適合材料の周囲でテンションバンドを提供し、体部の破損を防いでいる。体部は初期の荷重を担い、徐々にそれを新規に形成された骨に移行させる。多孔性の生体適合材料は骨の内部成長のために大きな表面積を提供し、自己移植片の必要性を排除する。生体適合材料がバイオセラミック又は骨移植片であれば、それは

最終的には再吸収され、宿主の骨に置き換わることになる。

骨成長因子と相乗的に組み合わせた本発明の不活化骨体部の使用は、骨移植片の使用に伴う多くの問題を解決する。不活性化プロセスによって、骨の天然の微細構造は維持しながら、免疫原性及び病原性の因子が除去される。これにより、

実質的に無制限の供給源から入手できる異種移植片の使用が可能になり、都合がよい。移植片を骨成長因子で強化することにより、骨誘導性の移植片が得られるため、自己移植片を採取する苦痛とリスクが不要になる。骨材料と補強部材との組合せにより、耐荷重性の移植片が提供され、金属インプラントの応力遮蔽のような欠点が回避される。従って、本発明は、自己移植片、同種移植片、異種移植片、及び金属スパーサのすべての利点を併せ持ち、それぞれの持つ欠点は何ら無い。

図面及び前述の説明の中で、本発明を詳細に図示及び記述してきたが、それは説明のためとみなされるべきで、制限的性質のものではない。好適な実施の形態のみを示し説明したこと、及び本発明の範囲に入るすべての多様な変形の保護が求められることは言うまでもない。

参考文献

以下の参考文献は、当該技術分野における技術水準を示すものであり、それらの全内容は本発明に援用される。いずれの文献も、個別に援用され、それぞれ十分に説明されたとする。

Anら、頸椎融合のための多孔性二相セラミックス(Porous Biphasic Ceramics for Cervical Fusion)、Spine、出版受理、1995年

Delecristら、脊椎融合用骨移植片代替物としての二相リン酸カルシウム：堅度評価(Biphasic Calcium Phosphate as a Bone Graft Substitute for Spine Fusion: Stiffness Evaluation)、Fourth World Biomaterials Congress、1992年(p. 644)

Li Yubaoら、非骨組織における骨形成に多相リン酸カルシウムバイオセラミックスが及ぼす影響(The Influence of Multiphase Calcium Phosphate Bioceramics on Bone Formation in Nonosseous Tissues)、Society for Biomaterials、1993年(p. 165)

Tothら、リン酸カルシウムの皮下移植後のセラミックス誘導骨形成(Ceramic-induced Osteogenesis Following Subcutaneous Implantation of Calcium Phosphates)、Bioceramics、Vol. 6 編集者Ducheyne & Christianson、1993年(pp. 9-14)

Tothら、腸骨の骨移植片と脊椎融合用多孔性リン酸カルシウムセラミックスの圧縮強度の比較(Comparison of Compressive Strengths of Iliac Bone Grafts and Porous Calcium Phosphate Ceramics for Spine Fusion)、Orthopaedic Research Society、1994年(p. 719)

Xingdongら、骨成長因子を有するリン酸カルシウムセラミックスにおける骨誘導の開始(Initiation of the Osteoinduction in Calcium Phosphate Ceramics with the Bone Growth Factor)、Society for Biomaterials、1993年(p. 299)

米国特許第5, 282, 861号(Kaplan)

米国特許第5, 417, 975号(Lussiら)

米国特許第4, 314, 380号(Miyataら)

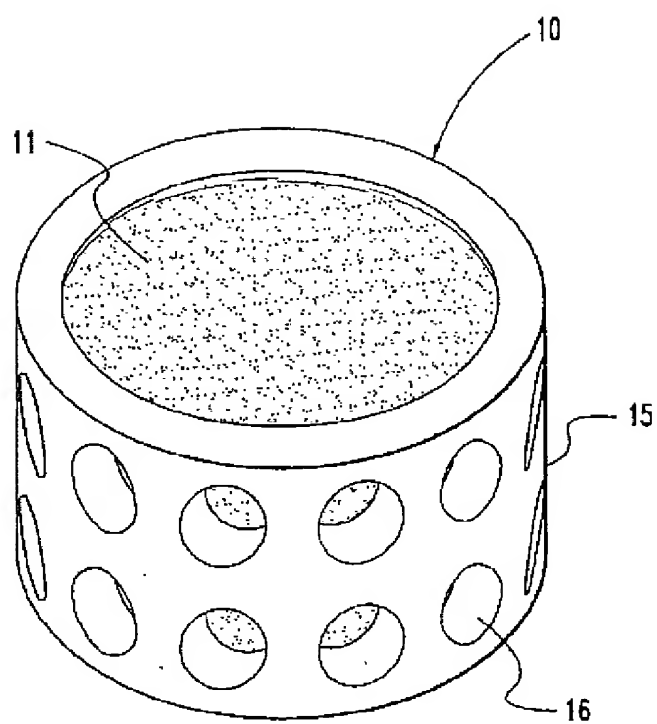
米国特許第5, 573, 771号(Geistlichら)

米国特許第4, 882, 149号(Spector)

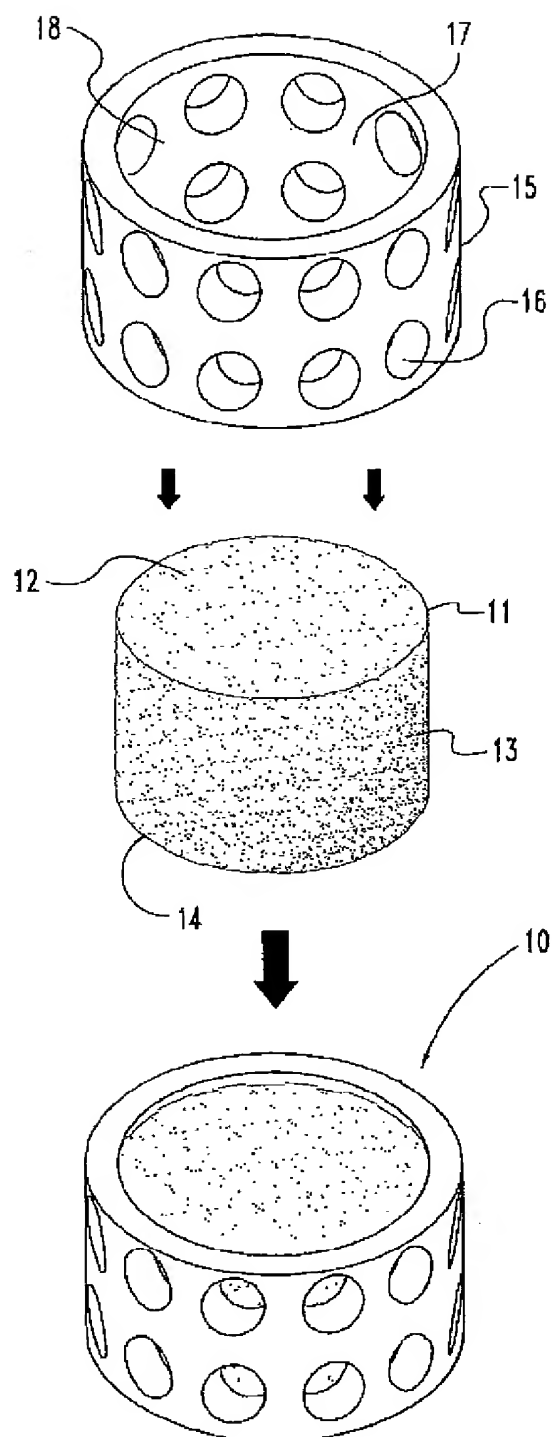
骨バンク用化学滅菌抗原抽出自己消化同種移植片(A Chemosterilized Antigen-Extracted Autodigested Alloimplant for Bone Banks)、Urist MDら、Arch Surg/Vol. 110, 1975年4月

ヒトにおける異種骨移植(Xenogeneic Bone Grafting in Humans)、Salamaら、Xenogeneic Bone Grafting、174号、1983年4月

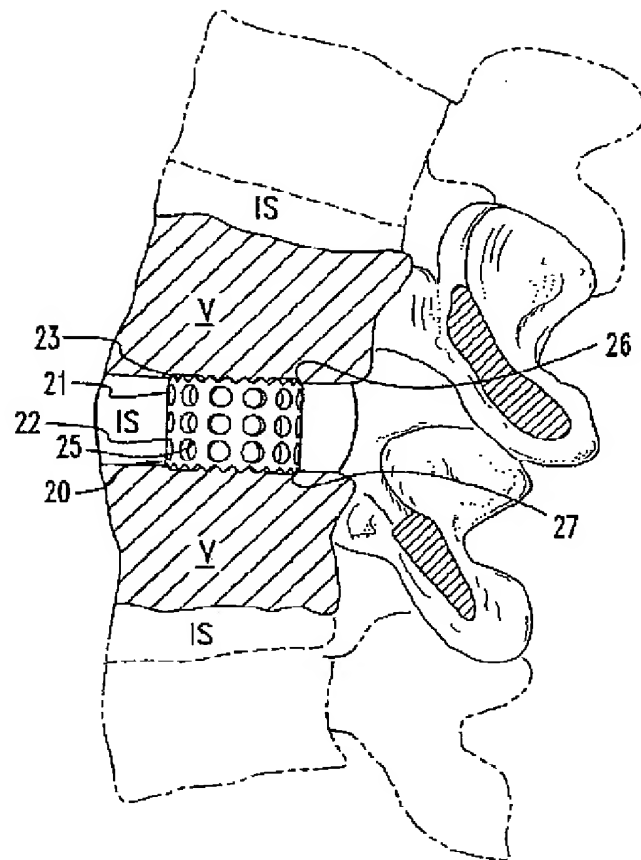
【図1】

**Fig. 1**

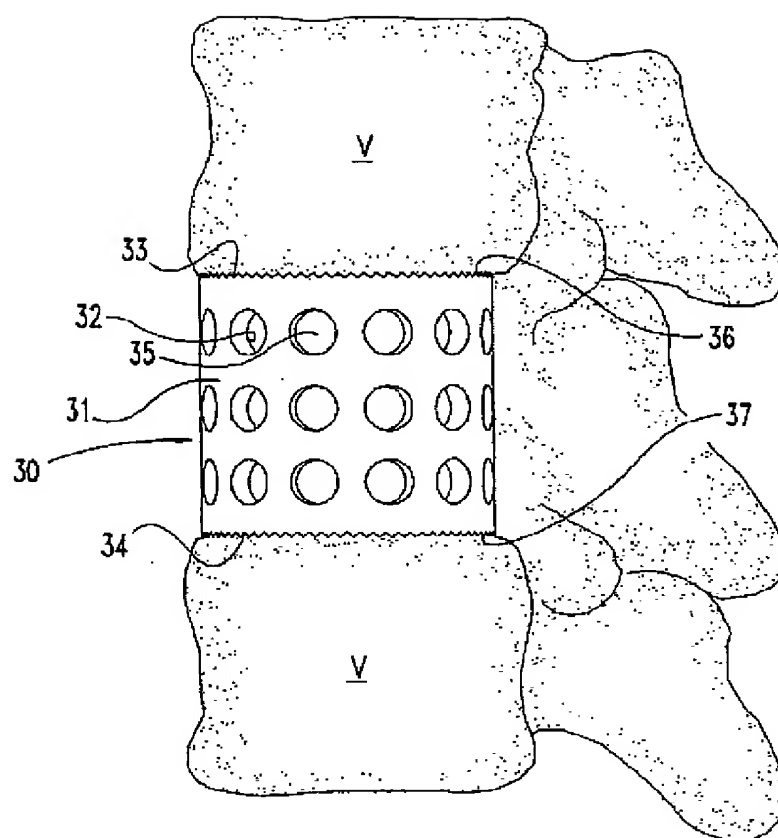
【図2】

**Fig. 2**

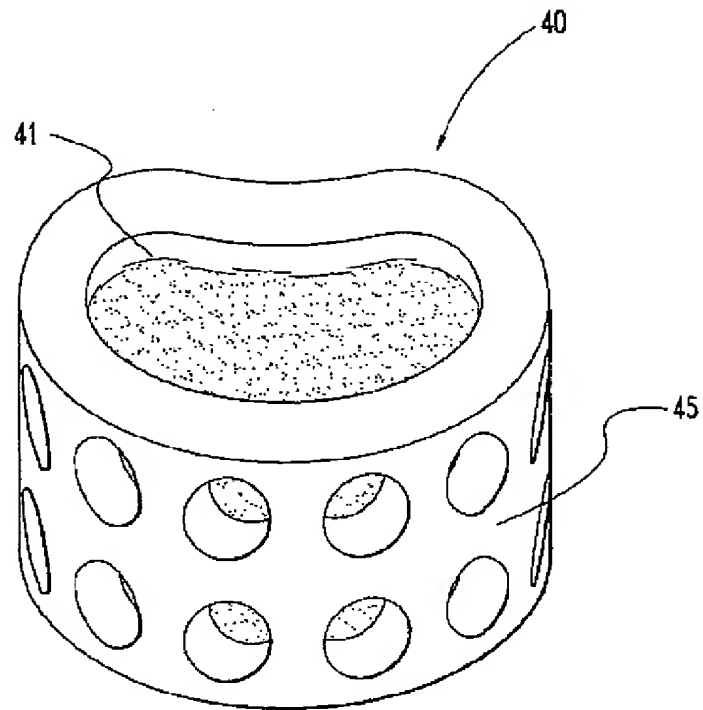
【図3】

**Fig. 3**

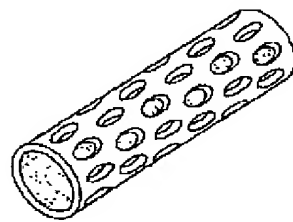
【図4】

**Fig. 4**

【図5】

**Fig. 5**

【図6】

**Fig. 6**

【図7】

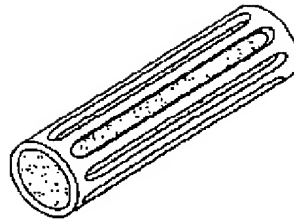


Fig. 7

【図8】

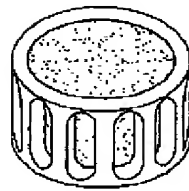


Fig. 8

【図9】

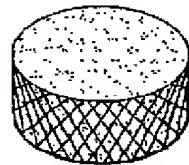


Fig. 9

【図10】

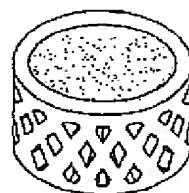
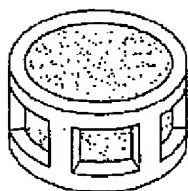
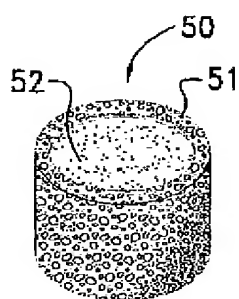


Fig. 10

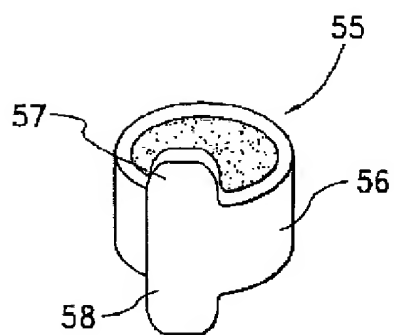
【図 1 1】

**Fig. 11**

【図 1 2】

**Fig. 12**

【図 1 3】

**Fig. 13**

【手続補正書】

【提出日】平成11年12月20日（1999.12.20）

【補正内容】

（1）請求の範囲を以下の通り補正する。

『 1. 外側面とヒトの椎間板空間の高さに近い高さとを有する体部であって、前記体部は不活化された骨移植片で構成され、前記不活化骨移植片は随伴する非コラーゲン骨タンパク質を除去処理された天然骨材料を含み、前記骨材料は天然コラーゲン材料及び天然に随伴する骨無機質を含み、実質的に非コラーゲンタンパク質を含まない前記体部と；

骨の成長を刺激するために治療上有効な量の、前記体部内に分散させた骨成長因子と；

前記体部の前記外側面に使用し、前記体部よりも圧縮下で比較的強い材料を含むスリーブと；

を含む、椎体間融合スペーサ。

2. 前記スリーブが、骨の内部成長のために、前記体部の前記外側面と孔を通じて連絡している複数の孔を規定する、請求項1に記載のスペーサ。

3. 前記孔が一般的に円形である、請求項2に記載のスペーサ。

4. 前記孔が一般的に楕円形である、請求項2に記載のスペーサ。

5. 前記孔が一般的に菱形である、請求項2に記載のスペーサ。

6. 前記孔が一般的に矩形である、請求項2に記載のスペーサ。

7. 前記スリーブが、前記体部の前記外側面と接触するための内側面を含み、前記スリーブの前記内側面がチェンバを規定し；

前記スリーブが加熱状態にあるとき、前記体部をスライドさせて前記スリーブ内に収容するために、前記チェンバが前記体部の外側寸法よりもわずかに大きい第一の内側寸法を有するように、前記スリーブが温度応答材料で形成され；及び

前記スリーブが冷却状態にあるとき、前記チェンバが前記体部よりもわずかに小さい第二の内側寸法を有することにより、前記体部が前記スリーブ内に固定される；

請求項1に記載のスペーサ。

8. スペースを椎骨間に移植するとき、前記対向面が対応する椎骨の終板と接触するように、前記スリーブが、前記外側面の高さ未満の高さを有する、請求項1に記載のスペース。

9. 前記スリーブを隣接する椎体の終板に取り付けるための取付け手段をさらに含む、請求項1に記載のスペース。

10. 前記スリーブが下端及び上端を含み；及び

前記取付け手段が、前記スリーブの前記上端及び前記下端に配置された歯を含む；

請求項9に記載のスペース。

11. 前記スリーブが下端及び上端を含み；及び

前記取付け手段が、前記スリーブの前記上端及び前記下端に定められた粗面を含む；

請求項9に記載のスペース。

12. 前記体部が円柱形で、前記スリーブが中空の円柱形である、請求項1に記載のスペース。

13. 前記体部の前記対向面が、それぞれ椎骨終板の形状に対応する大きさと形状を有する、請求項1に記載のスペース。

14. 前記スリーブが、椎骨終板の形状に近い外側形状を有する、請求項1に記載のスペース。

15. 前記スリーブが金属材料で構成される、請求項1に記載のスペース。

16. 前記金属材料が、タンタル、ニオブ、ハフニウム、タングステン、及びそれらの合金からなる群から選ばれる金属を含む、請求項14に記載のスペース。

17. 前記金属材料がタンタル発泡体である、請求項15に記載のスペース。

18. 前記スリーブが、チタン、チタン-バナジウム-アルミニウム合金、コバルト-クロム合金、コバルト-クロム-モリブデン合金、コバルト-ニッケル-クロム-モリブデン合金、及び生体適合性ステンレススチールからなる群から選ばれる金属を含む金属材料で構成される、請求項14に記載のスペース。

19. 前記生体適合性ステンレススチールが316 LVMステンレススチー

ルである、請求項17に記載のスペーサ。

20. 前記金属スリーブがチタンを含む、請求項17に記載のスペーサ。

21. 前記スペーサが、7. 1MPa以上のASTM C-773圧縮強度を有する、請求項1に記載のスペーサ。

22. 前記スペーサが、20MPa以上の圧縮強度を有する、請求項20に記載のスペーサ。

23. 前記スペーサが、40MPa以上の圧縮強度を有する、請求項21に記載のスペーサ。

24. 前記体部が、椎骨終板の形状に合致するように腎臓形断面を有する、請求項1に記載のスペーサ。

25. 前記体部が、天然の椎間板の髄核の大きさと形状を模して設計された、請求項1に記載のスペーサ。

26. 前記骨移植片がウシ骨である、請求項1に記載のスペーサ。

27. 外側面とヒトの椎間板空間の高さに近い高さとを有し、その中を通して組織の内部成長をさせるために多孔性、生体適合性、生分解性材料を含む体部と；

前記体部の前記外側面に使用するスリーブであって、前記スリーブは前記生体適合材料よりも圧縮荷重下で比較的強い材料を含み、また、前記体部の前記外側面と接触するための内側面を含み、前記スリーブの前記内側面がチェンバを規定し、前記スリーブが加熱状態にあるとき、前記体部をスライドさせて前記スリーブ内に収容するために、前記チェンバが前記体部の外側寸法よりもわずかに大きい第一の内側寸法を有するように前記スリーブが温度応答材料で形成され、前記スリーブが冷却状態にあるとき、前記チェンバが前記体部よりもわずかに小さい第二の内側寸法を有することにより、前記体部が前記スリーブ内に固定される前記スリーブと；

を含む、椎体間融合デバイス。

28. 外側面とヒトの椎間板空間の高さに近い高さとを有し、天然骨材料で構成された体部と；

前記体部の前記外側面に使用し、前記体部よりも圧縮下で比較的強い材料を含むスリーブと；

を含む、椎体間融合スペーサ。

29．骨の成長を刺激するために治療上有効な量の、前記体部内に分散させた骨成長因子をさらに含む、請求項28に記載のスペーサ。

30．前記スリーブが、骨の内部成長のために、前記体部の前記外側面と孔を通じて連絡する複数の孔を規定する、請求項28に記載のスペーサ。』

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.
PCT/US 98/11606

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61F2/44

According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPO

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 40014 A (DANEK MEDICAL INC) 19 December 1996 see figures 1-13 see page 8, line 13 - page 10, line 5 see page 11, line 6 - page 13, line 13 see page 13, line 27 - line 35 see claims 1-68	1-25, 28
P, X	US 5 755 798 A (PAPAVERO LUCA ET AL) 26 May 1998 see figures 1,2 see column 5, line 12 - line 18 see column 6, line 25 - line 43 see claims 1,2,6,7 see claims 11-14	1-3,9, 12-15, 26,27, 29-31
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim on or other special reason (see specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 October 1998

Date of mailing of the international search report

09/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5618, Postbus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 451 ext. 41
Fax: (+31-70) 340-3046

Authorized officer

Mary, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internet	Application No
PCT/US	98/11606

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 734 703 A (DANEK MEDICAL INC) 2 October 1996 see figure 2 see column 6, line 36 - column 7, line 8 see column 11, line 11 - line 20 -----	1,2,6,9, 14-20
A	US 5 571 189 A (KUSLICH STEPHEN D) 5 November 1996 see figure 6 see column 6, line 57 - column 7, line 62 see column 12, line 10 - line 23 -----	1,28,29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal	Application No
PCT/US	98/11606

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9640814 A	19-12-1996	US 5702449 A	30-12-1997
		AU 5954096 A	30-12-1996
		EP 0836454 A	22-04-1998
US 5755798 A	26-05-1998	DE 19541114 A	30-04-1997
		EP 0770367 A	02-05-1997
EP 0734703 A	02-10-1996	US 5669909 A	23-09-1997
		US 5782919 A	21-07-1998
		AU 2132897 A	10-09-1997
		AU 4829296 A	10-10-1996
		AU 4829496 A	10-10-1996
		CA 2171907 A	28-09-1996
		CA 2171921 A	28-09-1996
		CN 1143488 A	26-02-1997
		CN 1143489 A	26-02-1997
		JP 8266565 A	15-10-1996
		JP 8294495 A	12-11-1996
		NO 961213 A	30-09-1996
		NO 961214 A	30-09-1996
		WO 9731517 A	28-08-1997
US 5571189 A	05-11-1996	AU 691925 B	28-05-1998
		AU 2592095 A	18-12-1995
		CA 2189677 A	30-11-1995
		EP 0764008 A	26-03-1997
		HU 77219 A	02-03-1998
		JP 10501710 T	17-02-1998
		WO 9531948 A	30-11-1995
		US 5549679 A	27-08-1996

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW